

Состав

діюча речовина: letrozole;

1 таблетка містить 2,5 мг летрозолу;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмальгліколят

(тип А); гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 8000; тальк; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: темно-желтого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями; с одной стороны – маркировка FV, с другой – CG.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые для гормональной терапии. Антагонисты гормонов и подобные средства. Ингибиторы ароматазы. Летрозол.

Код АТХ L02B G04.

Фармакодинамика

Летрозол – нестероидный ингибитор ароматазы (ингибитор биосинтеза эстрогена); противоопухолевый препарат.

В случаях, когда рост опухолевой ткани зависит от наличия эстрогенов, устранение опосредованного ими стимулирующего воздействия является предпосылкой угнетения роста опухоли.

У женщин в постменопаузе эстрогены образуются преимущественно с участием фермента ароматазы, который превращает андрогены, синтезируемые в надпочечниках (в первую очередь андростендион и тестостерон), в эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2). Поэтому с помощью специфической ингибиции фермента ароматазы можно добиться угнетения биосинтеза эстрогенов в периферических тканях и опухолевой ткани.

Летрозол ингибирует ароматазу путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом цитохрома P450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях.

У здоровых женщин в постменопаузе однократная доза летрозола, которая составляет 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг, снижает уровень эстрона и эстрадиола в сыворотке крови (по сравнению с начальным уровнем) на 75-78% и на 78% соответственно. Максимальное снижение достигается из-за 48-78 часов.

У женщин с распространенной формой рака молочной железы в постменопаузе ежедневное применение летрозола в дозе от 0,1 до 5 мг снижает уровни эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме крови на 75–95 % от начального уровня. При применении препарата в дозе 0,5 мг и более во многих случаях концентрации эстрона и сульфата эстрона выявляются ниже предела чувствительности метода, используемого для определения гормонов. Это указывает на то, что с помощью данных доз препарата достигается более выраженное подавление синтеза эстрогенов. Супрессия эстрогенов поддерживалась во время лечения у всех пациенток.

Летрозол – высокоспецифический ингибитор активности ароматазы. Нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках не выявлено. У пациенток в постменопаузе, которым проводили терапию летрозолом в суточной дозе 0,1–5 мг, клинически значимых изменений концентраций в плазме крови кортизола, альдостерона, 11-деоксикортизола, 17-гидроксипрогестерона, АКТГ, а также активности ренина не было обнаружено. Проведение теста стимуляции АКТГ через 6 и 12 недель терапии летрозолом в суточной дозе 0,1 мг; 0,25 мг; 0,5 мг; 1 мг; 2,5 мг и 5 мг не выявило какого-либо заметного уменьшения синтеза альдостерона или кортизола. Таким образом, нет необходимости назначать глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

У здоровых женщин в постменопаузе после однократного применения летрозола в дозах 0,1 мг, 0,5 мг и 2,5 мг изменений концентрации андрогенов (андростендиона и тестостерона) в плазме крови не обнаружено. У пациенток в постменопаузе, получавших летрозол в суточной дозе от 0,1 до 5 мг, изменений уровня андростендиона в плазме крови также не отмечено. Все это указывает на то, что блокада биосинтеза эстрогенов не приводит к накоплению андрогенов, являющихся предшественниками эстрогенов. У пациенток, получавших летрозол, не было отмечено изменений концентраций лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, а также не отмечено изменений функций щитовидной железы, оцениваемой по уровням

тиреотропного гормона, Т4 и Т3.

Фармакокинетика

Всасывание. Летрозол быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (средняя величина биодоступности составляет 99,9%). Пища незначительно снижает скорость абсорбции (среднее значение времени достижения максимальной концентрации летрозолола в крови (t_{max}) составляет 1 час при приеме Фемары® натощак и 2 часа – при приеме с пищей; среднее значение максимальной концентрации летрозолола в крови (C_{max}) составляет $129 \pm 20,3$ нмоль/л при приеме натощак и $98,7 \pm 18,6$ нмоль/л – при приеме с пищей), однако степень всасывания летрозолола (при оценке по площади под кривой «концентрация – время») не меняется. Незначительные изменения скорости всасывания расцениваются как не имеющие клинического значения, поэтому летрозол можно применять независимо от приема пищи.

Распределение. Связывание летрозолола с белками плазмы крови составляет примерно 60% (преимущественно с альбумином – 55%). Концентрация летрозолола в эритроцитах составляет почти 80 % его уровня в плазме крови. После применения 2,5 мг ¹⁴C-меченного летрозолола примерно 82% радиоактивности в плазме крови приходилось на долю неизмененного активного вещества. Поэтому системное влияние метаболитов летрозолола незначительно. Летрозол быстро и широко распределяется в тканях. Воображаемый объем распределения в период равновесного состояния достигает примерно $1,87 \pm 0,47$ л/кг.

Метаболизм и выведение. Летрозол в значительной степени испытывает метаболизм с образованием фармакологически неактивного карбинолового метаболита – основной путь элиминации. Метаболический клиренс летрозолола (CL_m) составляет 2,1 л/ч, что меньше величины печеночного кровотока (примерно 90 л/ч). Было обнаружено, что изоферменты CYP3A4 и CYP2A6 цитохрома P450 способны превращать летрозол в его метаболит. Образование небольшого количества других пока не идентифицированных метаболитов, а также выведение неизмененного препарата с мочой и калом играют лишь незначительную роль в общей элиминации летрозолола. В течение 2 недель после введения здоровым добровольцам в постменопаузе 2,5 мг ¹⁴C-меченного летрозолола в моче было обнаружено $88,2 \pm 7,6\%$ радиоактивности, в кале – $3,8 \pm 0,9\%$. По крайней мере, 75% радиоактивности, проявляющейся в моче за период до 216 часов ($84,7 \pm 7,8\%$ дозы летрозолола), приходилось на глюкуронидные конъюгаты карбинолового метаболита, почти 9% – на два других не идентифицированных метаболита и 6% – на неизмененный летрозол.

Кажущийся конечный период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 2–4 суток. После ежедневного приема 2,5 мг препарата равновесная концентрация летрозолола достигается в течение 2-6 недель, при этом она примерно в 7 раз выше, чем после однократного приема той же дозы. В то же время значение равновесной концентрации в 1,5-2 раза превышает значение равновесной концентрации, которое можно было бы предположить на основе расчетов, исходя из величин, зарегистрированных после приема однократной дозы препарата. Это указывает на то, что при ежедневном применении летрозолола в дозе 2,5 мг его фармакокинетика носит несколько нелинейный характер. Поскольку равновесная концентрация летрозолола поддерживается во время лечения в течение длительного времени, можно заключить, что накопления летрозолола не происходит.

Линейность/нелинейность. Фармакокинетика летрозолола была пропорциональной дозе после применения однократной пероральной дозы до 10 мг (диапазон доз от 0,01 до 30 мг), а также после ежедневных доз до 1,0 мг (диапазон доз от 0,1 до 5 мг). После однократной пероральной дозы 30 мг наблюдалось незначительное, но более чем пропорциональное дозе увеличение показателя AUC. При применении ежедневных доз 2,5 и 5 мг значение AUC увеличилось примерно в 3,8 и 12 раз вместо 2,5 и 5 раз соответственно по сравнению с дозой.

1,0 мг/сут. Таким образом, рекомендуемая доза 2,5 мг/сут может быть предельной дозой, при которой непропорциональность становится видимой, тогда как при применении дозы 5 мг/сут непропорциональность становится более выраженной. Непропорциональность дозы, вероятно, результат насыщения процессов метаболического выведения. Равновесные концентрации достигались через 1–2 мес при применении всех исследуемых режимов дозировки (0,1–5,0 мг ежедневно).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов. В исследовании, проводившемся с участием 19 добровольцев с разным состоянием функции почек (24-часовой клиренс креатинина варьировал от 9 до 116 мл/мин), отмечалось, что фармакокинетика летрозолола не изменялась после однократной дозы 2,5 мг. Кроме того, в вышеупомянутом исследовании оценивали влияние нарушения функции почек на летрозол, анализ ковариантов был выполнен на основе данных двух базовых исследований (исследования AR/BC2 и AR/BC3). Рассчитанный клиренс креатинина (диапазон в исследовании AR/VC2: 19–187 мл/мин; в исследовании AR/VC3: 10–180 мл/мин) не продемонстрировал статистически значимую связь с минимальными уровнями летрозолола в плазме крови в равновесном состоянии). Более того, данные исследований AR/BC2 и AR/BC3 лечения второй линии метастатического рака молочной железы продемонстрировали отсутствие негативного влияния летрозолола на клиренс

креатинина или ухудшение функции почек.

Таким образом, коррекция дозы пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≥ 10 мл/мин) не требуется. Информация о пациентах с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) ограничена.

В подобном исследовании, проведенном с участием лиц с разным состоянием функции печени, было установлено, что у пациентов с умеренно выраженным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлда-Пью) средние величины площади под кривой «концентрация - время» (AUC) были на 37% выше, чем у здоровых добровольцев, но оставались в пределах диапазона значений, которые наблюдались у пациентов без нарушений функции печени. При исследовании фармакокинетики однократной дозы у 8 больных с циррозом печени и тяжелым нарушением ее функции (класс С по шкале Чайлда-Пью) было отмечено увеличение AUC на 95% и $t_{1/2}$ на 187% по сравнению с показателями у здоровых добровольцев. Таким образом, у пациенток с раком молочной железы и тяжелым нарушением функции печени ожидаются более высокие уровни летрозола, чем у пациенток без тяжелой дисфункции печени. Следовательно, препарат Фемара следует с осторожностью применять пациенткам с тяжелым нарушением функции печени, учитывая соотношение польза/риск для каждой отдельной пациентки. В связи с тем, что у пациентов, получавших суточные дозы от 5 до 10 мг/день, не наблюдалось увеличения показателей токсичности, коррекция дозы в направлении ее снижения не обоснована, хотя таким пациентам нужно находиться под тщательным наблюдением. Кроме того, не было отмечено какого-либо влияния нарушений функции почек (расчетные значения клиренса креатинина составляли 20–50 мл/мин) или нарушение функции печени на концентрацию летрозола в плазме крови у 359 пациенток с распространенными формами рака молочной железы. Фармакокинетика летрозола не зависит от возраста.

Показания

- Адъювантная терапия гормонопозитивного инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период.
- Расширенная адъювантная терапия инвазивного рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузальный период, которым была проведена стандартная адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет.
- Терапия первой линии гормонозависимого распространенного рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

- Лечение распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно) после рецидива или прогрессирования заболевания, получавших предварительную терапию антиэстрогенами.
- Неоадьювантная терапия у женщин в постменопаузе с гормоноположительным, HER-2-отрицательным раком молочной железы, которым не подходит химиотерапия и не показано неотложное хирургическое вмешательство.

Эффективность препарата для пациенток с гормоноотрицательным раком молочной железы не доказана.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
- эндокринный статус, характерный для предменопаузального периода.
- беременность, период кормления грудью.
- репродуктивный возраст пациентки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Метаболизм летрозолола частично происходит при участии CYP2A6 и CYP3A4. Таким образом, на системный вывод летрозолола могут влиять лекарственные средства, влияющие на ферменты CYP3A4 и CYP2A6. Очевидно, метаболизм летрозолола имеет низкое родство с CYP3A4, поскольку этот фермент не насыщается при концентрациях в 150 раз больше, чем концентрации летрозолола, наблюдаемые в плазме крови в период равновесного состояния при типичных клинических условиях.

На сегодняшний день клинический опыт применения препарата Фемара в комбинации с эстрогенами или другими противораковыми препаратами, кроме тамоксифена, отсутствует. Тамоксифен, другие антиэстрогенные препараты или эстрогенные лекарственные средства могут нивелировать фармакологическое действие летрозолола. Кроме того, доказано, что при одновременном применении тамоксифена и летрозолола существенно снижаются плазменные концентрации летрозолола. Следует избегать одновременного применения летрозолола с тамоксифеном, другими антагонистами эстрогенов или эстрогенами.

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию летрозолола в сыворотке крови.

Ингибиторы активности CYP3A4 и CYP2A6 могут снижать метаболизм летрозола и, таким образом, повышать концентрацию летрозола в плазме крови.

Одновременное применение лекарственных средств, сильно подавляющих эти ферменты (мощные ингибиторы CYP3A4, в частности: кетоконазол, итраконазол, вориконазол, ритонавир, кларитромицин и телитромицин; CYP2A6 (например метоксален)), может повышать экспозицию летрозола. Поэтому пациенткам, которым показаны сильные ингибиторы CYP3A4 и CYP2A6, рекомендуется проявлять осторожность при их применении.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию летрозола в сыворотке крови.

Индукторы активности CYP3A4 могут повышать метаболизм летрозола и таким образом снижать концентрацию летрозола в плазме крови. Одновременное применение лекарственных средств, стимулирующих CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой обычный), может снижать экспозицию летрозола. Поэтому пациенткам, которым показаны мощные индукторы CYP3A4, рекомендуется проявлять осторожность при их применении. Индукторы CYP2A6 неизвестны.

Одновременное применение Фемара (2,5 мг) и тамоксифена 20 мг один раз в сутки приводило к снижению уровня летрозола в плазме крови в среднем на 38%. Клинический опыт, полученный на основании исследований терапии второй линии рака молочной железы, показывает, что терапевтический эффект лечения препаратом Фемара, как и частота возникновения нежелательных реакций, не увеличивались, если Фемару применяли сразу после тамоксифена. Механизм этого взаимодействия неизвестен.

Лекарственные средства, системные концентрации которых в сыворотке крови могут изменяться под влиянием летрозола.

In vitro летрозол ингибирует изоферменты цитохрома P450 – CYP2A6 и умеренно CYP2C19,

но клиническое значение этого явления неизвестно. Однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении летрозола и лекарственных средств, вывод которых преимущественно зависит от CYP2C19 и имеющих узкий терапевтический диапазон (таких как фенитоин, клоподрогель). Субстрат с узким терапевтическим диапазоном для CYP2A6 неизвестен.

Исследование клинического взаимодействия с циметидином (известный неспецифический ингибитор CYP2C19 и CYP3A4) и варфарином (чувствительный субстрат для CYP2C9 с узким терапевтическим диапазоном, который часто применяют как сопутствующий препарат для целевой популяции летрозола).

клинически значимого лекарственного взаимодействия.

Обзор базы этих клинических исследований не выявил никаких доказательств других клинически значимых взаимодействий с часто назначаемыми лекарственными средствами.

Особенности применения

Нарушение функции почек

Нет данных о применении препарата Фемара для лечения пациенток с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. Перед назначением препарата таким пациенткам следует учесть соотношение потенциального риска и ожидаемого эффекта лечения.

Холестерин

Следует рассмотреть проведение мониторинга холестерина в сыворотке крови. В ходе исследования с применением адъювантного лечения сообщалось о гиперхолестеринемии у 52,3% пациентов, применявших летрозол, и у 28,6% пациентов, применявших тамоксифен. По критериям оценки степени тяжести побочных реакций (СТС) сообщалось о гиперхолестеринемии 3–4 степени у 0,4% пациентов в группе летрозола и 0,1% пациентов в группе тамоксифена. Кроме того, в адъювантной терапии увеличение $\geq 1,5 \times \text{ВМН}$ общего холестерина (как правило, не натошак) наблюдалось у пациентов, применявших монотерапию и имеющих начальный уровень общего холестерина в сыворотке крови в пределах нормы (т.е. $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$) в 151/1843 (8,2%) в группе летрозола против 57/1840 (3,2%) в группе тамоксифена. Применение гиполипидемических препаратов потребовало 25% пациентов, применявших летрозол, и 16% пациентов, применявших тамоксифен.

Нарушение функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) системная экспозиция и время полувыведения летрозола примерно вдвое длиннее, чем у здорового человека. Такие больные нуждаются в более внимательном наблюдении.

Воздействие на кости

Поскольку Фемара® является мощным препаратом, снижающим концентрацию эстрогенов, во время адъювантной и расширенной адъювантной терапии Фемарой® у женщин с остеопорозом и/или переломами в анамнезе и у тех, кто имеет повышенный риск развития остеопороза, необходимо оценить

минеральную плотность костной ткани до начала лечения, в течение лечения и после завершения лечения летрозолом. В условиях адъювантного лечения также следует рассматривать возможность применения схемы последовательной терапии (летрозол в течение 2 лет с последующим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет) в зависимости от профиля безопасности пациентки.

Менопаузальный статус

У пациенток с невыясненным менопаузальным статусом необходимо до начала лечения препаратом Фемара определить уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или эстрадиола. Принимать препарат Фемара должны только женщины с постменопаузальным эндокринным статусом.

Тендинит и разрыв сухожилия

Возможны (редко) тендинит и разрыв сухожилия. Необходимо тщательное обследование пациенток и принятие соответствующих мер (например, иммобилизация) по поводу пораженного сухожилия (см. «Побочные реакции»).

Нарушения лабораторных характеристик

Дозозависимого влияния препарата Фемара на какие-либо гематологические или биохимические показатели не наблюдалось. Умеренное уменьшение количества лимфоцитов неопределенного клинического значения наблюдалось у некоторых пациентов, применявших препарат Фемара в дозе 2,5 мг. Такое снижение количества лимфоцитов носило транзитный характер примерно у половины пациентов, подвергшихся влиянию. У двух пациентов, применявших Фемару развилась тромбоцитопения; взаимосвязь с исследуемым препаратом не была выяснена. Выход пациентов из исследования из-за изменения лабораторных показателей, которые были или не связаны с применением препарата, был редким.

Остальные оговорки

Следует избегать одновременного применения препарата Фемара и тамоксифена, других антагонистов эстрогенов или эстрогенсодержащих лекарственных средств, поскольку эти вещества могут нивелировать фармакологическое действие летрозола.

Поскольку таблетки содержат лактозу, препарат Фемара не рекомендуется пациенткам.

с такими редкими наследственными проблемами, как непереносимость

галактозы, тяжелая лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Влияние препарата Фемара на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами незначительно. Поскольку при лечении препаратом у больных наблюдалась общая слабость и головокружение, а также в редких случаях сонливость, рекомендуется осторожность при управлении автотранспортом и работе со сложными механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины в перименопаузальном состоянии или женщины репродуктивного возраста

Препарат Фемара следует применять только женщинам с четко установленным постменопаузальным статусом. Есть постмаркетинговые сообщения о спонтанных абортах или врожденных аномалиях у новорожденных, матери которых принимали препарат Фемара®.

Учитывая сообщение о возобновлении функции яичников у женщин на фоне лечения препаратом Фемара®, несмотря на четкий постменопаузальный статус в начале терапии, врач должен обсудить с пациенткой адекватные противозачаточные методы.

Беременность

На основе опыта применения препарата людям, включающим отдельные случаи врожденных пороков (сращивание губ, наружные половые органы промежуточного типа), известно, что препарат Фемара может вызывать врожденные пороки развития в случае его применения во время беременности. Результаты исследований на животных показали наличие репродуктивной токсичности. Препарат Фемара противопоказан для применения в период беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, экскретируется ли летрозол и его метаболиты в грудное молоко человека. Риск для новорожденного/младенца исключить нельзя.

Препарат Фемара противопоказан для применения во время кормления грудью.

Фертильность

Фармакологическим действием летрозола является снижение продуцирования эстрогена путем ингибирования ароматазы. У женщин в пременопаузе ингибция синтеза эстрогена приводит к повышению уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ). Повышение уровня ФСГ, в свою очередь, стимулирует рост фолликулов, что может индуцировать овуляцию.

Способ применения и дозы

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста. Рекомендуемая доза Фемары составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. В адъювантной и расширенной адъювантной терапии лечение препаратом Фемара должно длиться в течение 5 лет или пока не наступит рецидив заболевания. Больным с метастазами терапию препаратом Фемара следует продолжать до тех пор, пока признаки прогрессирования заболевания не станут очевидными. В условиях адъювантного лечения также следует рассматривать возможность применения схемы последовательной терапии (летрозол в течение 2 лет с последующим переходом на прием тамоксифена в течение 3 лет).

В условиях неoadъювантного лечения терапию препаратом Фемара следует продолжать в течение 4–8 месяцев, чтобы достигнуть оптимального уменьшения опухоли. Если ответ на лечение недостаточен, следует прекратить терапию препаратом Фемара и назначить плановое хирургическое вмешательство и/или обсудить с пациенткой варианты дальнейшего лечения.

Для пациенток пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется.

Дети. Для лечения детей препарат не применяют. Безопасность и эффективность применения препарата Фемара не установлены. Имеющиеся данные ограничены, поэтому невозможно разработать рекомендации по дозировке.

Пациентки с нарушением функции печени и/или почек. Для пациенток с поражением печени от легкой до средней степени (классы А и В по шкале Чайлда-Пью) или почек (при клиренсе креатинина ≥ 10 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Имеющиеся данные относительно пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина < 10 мл/мин или тяжелым нарушением функции печени недостаточны. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлда-Пью) нуждаются в тщательном надзоре.

Способ применения

Препарат Фемара следует принимать перорально независимо от еды, поскольку пища не влияет на степень абсорбции препарата.

Пропущенную дозу следует принять сразу, как только пациентка упомянет об этом. Однако если пациентка вспомнит об этом незадолго до приема следующей дозы (за 2–3 ч), пропущенную дозу следует пропустить и принять следующую дозу согласно графику. Не следует принимать двойную дозу, поскольку при приеме суточной дозы выше рекомендованной 2,5 мг наблюдалась системная экспозиция выше пропорциональной.

Дети

Препарат не применяют детям, поскольку эффективность и безопасность применения препарата для этой категории пациентов не изучались в клинических исследованиях.

Передозировка

Сообщалось об единичных случаях передозировки препарата Фемара.

Специфическое лечение по поводу передозировки неизвестно; лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

Побочные реакции

Общий обзор профиля безопасности

Частоту нежелательных реакций для препарата Фемара определяли преимущественно на основе данных, полученных в ходе клинических исследований.

Фемара® в целом хорошо переносилась во всех исследованиях как терапия первой и второй линии при лечении распространенного рака молочной железы, как адъювантная терапия рака молочной железы на ранних стадиях и как расширенная адъювантная терапия рака молочной железы у женщин, ранее получавших стандартную ад терапию тамоксифеном. Почти в 1/3 пациенток, лечившихся препаратом Фемара® при метастатических и неоадъювантных состояниях, примерно у 75% пациентов при адъювантном назначении (обе группы принимали и препарат Фемара®, и тамоксифен, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) и почти у 80% пациентов при расширенной адъювантной терапии (и Фемара, и плацебо, медиана лечебного периода составляла 60 месяцев) наблюдались побочные реакции. Вообще наблюдавшиеся побочные реакции имели преимущественно слабый или умеренно выраженный характер и в большинстве случаев были связаны с дефицитом эстрогенов. Чаще всего в отчетах о клинических исследованиях упоминались побочные реакции посредством приливов, гиперхолестеринемии,

артралгии, тошноты, усиленного потоотделения и утомляемости. К важным дополнительным нежелательным реакциям, которые могут развиваться на фоне лечения препаратом Фемара, относятся такие явления со стороны опорно-двигательного аппарата, как остеопороз и/или переломы костей, и явления со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе цереброваскулярные и тромбоэмболические явления).). Многие побочные явления могут быть обусловлены естественными фармакологическими последствиями дефицита эстрогенов (например, приливы, алопеция или вагинальное кровотечение). Большинство нежелательных реакций наблюдалось в первые несколько недель лечения. Категории частоты этих нежелательных реакций описаны в таблице 1.

Побочные явления указаны по частоте возникновения, первыми отмечаются наиболее распространенные. Для оценки частоты возникновения различных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто - ($\geq 1/10$), часто - ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто - ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), редко - ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), очень редко - ($< 1/10\ 000$); неизвестной частоты (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Таблица 1

Частота	Побочные реакции
Инфекции и инвазии	
Нечасто	Инфекции мочевыделительной системы
Доброкачественные, злокачественные и невыясненные новообразования, включая кисты и полипы	
Нечасто	Боль в опухолевых очагах (1)
Со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Лейкопения
Со стороны иммунной системы	

Неизвестная частота	Анафилактические реакции
Метаболические нарушения и нарушения питания	
Очень часто	Гиперхолестеринемия
Часто	Снижение аппетита, повышение аппетита
Психические нарушения	
Часто	Депрессия
Нечасто	Тревожность (включая нервозность), раздражительность
Со стороны нервной системы	
Часто	головная боль, головокружение
Нечасто	Сонливость, бессонница, ухудшение памяти, дизестезия (включая парестезию, гиперстезию), нарушение вкусовых ощущений, инсульт, запястный туннельный синдром
Со стороны органов зрения	
Нечасто	Катаракта, раздражение глаз, затмение зрения
Со стороны сердца	
Часто	Усиленное сердцебиение(1)

Нечасто	Тахикардия, случаи ишемии миокарда (включая возникновение или ухудшение течения стенокардии, требующую хирургического вмешательства стенокардию, инфаркт миокарда и ишемию миокарда)
Сосудистые нарушения	
Очень часто	Горячие приливы
Часто	Артериальная гипертензия
Нечасто	Тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен)
Редко	Легочная эмболия, артериальный тромбоз, цереброваскулярный инфаркт
Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения	
Нечасто	Одышка, кашель
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, рвота, диспепсия(1), запор, диарея, боль в животе
Нечасто	Стоматит(1), сухость во рту
Со стороны гепатобилиарной системы	

Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов, гипербилирубинемия, желтуха
Неизвестная частота	Гепатит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Очень часто	Усиленное потоотделение
Часто	Алоpecia, высыпания (включая эритематозные, макулопапулярные, псориатические и везикулярные высыпания), сухость кожи
Нечасто	Зуд, крапивница
Неизвестная частота	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, ангионевротический отек
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	
Очень часто	Артралгия
Часто	Боли в мышцах, боли в костях (1), остеопороз, переломы костей, артрит
Нечасто	Тендинит
Редко	Разрыв сухожилия
Неизвестная частота	Синдром «щелкающего пальца»

Со стороны мочевыделительной системы и почек	
Нечасто	Повышенная частота мочеиспускания
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	Вагинальное кровотечение
Нечасто	Вагинальные выделения или сухость, боль в молочных железах
Общие расстройства и реакции в городе	
Очень часто	Утомляемость (включая астению, недомогание)
Часто	Периферический отек, боль в груди
Нечасто	Повышение температуры, сухость слизистых, ощущение жажды, генерализованный отек
Исследование	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Уменьшение массы тела

(1) - Только при лечении метастатического поражения.

О некоторых нежелательных реакциях сообщалось со значительно отличной частотой в условиях адъювантного лечения.

Таблица 2

Адъювантная терапия препаратом Фемара по сравнению с монотерапией тамоксифеном: нежелательные явления, частота которых значимо отличалась

Нежелательные побочные реакции	Фемара®, частота явлений		Тамоксифен, частота явлений	
	N=2448		N=2447	
	В течение лечения (медиана 5 лет)	В любое время после рандомизации (медиана 8 лет)	В течение лечения (медиана 5 лет)	В любое время после рандомизации (медиана 8 лет)
Перелом костей	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Остеопороз	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Тромбоэмболические явления	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Инфаркт миокарда	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Гиперплазия эндометрия/рак эндометрия	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Примечание. В течение лечения включает 30 дней после последней дозы. В любое время включает период последующего наблюдения по окончании или отмене исследуемого лечения.

Разница основана на соотношении рисков и 95% доверительных интервалах.

Таблица 3

Последовательное лечение по сравнению с монотерапией препаратом Фемара: нежелательные явления, частота которых значительно отличалась

Побочные реакции	Монотерапия препаратом Фемара®	Фемара® - тамоксифен	Тамоксифен - Фемара®
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 лет	2 года - >3 года	2 года - >3 года
Переломы костей	10,0%	7,7%*	9,7%
Пролиферативные расстройства со стороны эндометрия	0,7%	3,4%**	1,7%**
Гиперхолестеринемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горячие приливы	37,6%	41,7%**	43,9%**
Вагинальное кровотечение	6,3%	9,6%**	12,7%**

* - Значительно меньше, чем в группе монотерапии препаратом Фемара®

** - Значительно больше, чем в группе монотерапии препаратом Фемара®

Примечание. Период сообщения включает период лечения или 30 дней после прекращения лечения.

Описание отдельных побочных реакций

Нежелательные реакции со стороны сердца

В условиях адъювантного лечения, кроме представленных в таблице 2 данных, сообщалось о таких нежелательных явлениях относительно препарата Фемара® и тамоксифена соответственно (с медианой длительности лечения 60 месяцев плюс 30 дней): стенокардия, требующая хирургического лечения (1,0 % против 1,0%); сердечная недостаточность (1,1% против 0,6%); артериальная гипертензия (5,6% против 5,7%); нарушение церебрального кровообращения/ транзиторная ишемическая атака (2,1% против 1,9%).

В условиях расширенного адъювантного лечения сообщалось о таких нежелательных явлениях для препарата Фемара® (медиана длительности лечения 5 лет) и плацебо (медиана длительности приема 3 года) соответственно: стенокардия, требующая хирургического лечения (0,8 % против 0,6 %); впервые диагностирована стенокардия или ухудшение течения стенокардии (1,4% против 1,0%); инфаркт миокарда (1,0% против 0,7%); тромбоэмболическое явление* (0,9% против 0,3%); инсульт/ транзиторная ишемическая атака* (1,5% против 0,8%).

Частота явлений, обозначенных*, статистически значимо отличалась в двух группах лечения.

Нежелательные реакции со стороны опорно-двигательного аппарата

Данные по безопасности опорно-двигательного аппарата, полученные в условиях адъювантного лечения, представлены в таблице 2.

В условиях расширенного адъювантного лечения переломы костей или остеопороз наблюдались у статистически значимо большего количества пациенток группы лечения препаратом Фемара (переломы костей – 10,4% и остеопороз – 12,2%), чем у пациенток группы плацебо (5,8%). и 6,4% соответственно). Медиана продолжительности лечения составляла 5 лет для препарата Фемара по сравнению с 3 годами для плацебо.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важно. Это позволяет вести непрерывный мониторинг баланса показателя польза/риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через систему фармаконадзора.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 С в оригинальной упаковке для защиты от влаги в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма Штейн АГ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шаффхаусерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).